

## Fibrosis quística en el adulto: experiencia de un centro de referencia nacional

PATRICIA FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, GONZALO LABARCA<sup>2,a</sup>

### Cystic fibrosis in adults: experience of a national reference center

**Background:** Although in most patients the diagnosis of cystic fibrosis (CF) is made during their first years of life, a proportion of patients is diagnosed during adulthood. **Aim:** To describe the features of adult patients diagnosed with CF. **Materials and Methods:** Analysis of medical records of patients diagnosed with CF in a public hospital devoted to respiratory diseases. Demographic, clinical, laboratory and microbiological data were recorded. **Results:** Fifty eight patients aged  $25.4 \pm 6.5$  years were included. In 40% of them, CF was diagnosed after 15 years of age. The most common mutation found was  $\Delta F508$ . Among clinical characteristics, lung involvement, mainly bronchiectasis, was found in 93%. The mean forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1$ ) was  $65,7 \pm 27,1\%$ . Fifteen patients were colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. The main complication seen was hemoptysis, in 12% of patients. Five patients died, mostly due to respiratory distress associated with sepsis, while three were subjected to bilateral lung transplantation. Patients in whom the diagnosis of CF was made after 15 years of age, had lower frequency of  $\Delta F508$  mutation, were most commonly women and had a lower rate of pancreatic involvement. **Conclusions:** CF is a disease that is increasingly reaching adult population. CF must be suspected in adolescents and young adults who suffer chronic lung diseases such as bronchiectasis, particularly when they are colonized by *Pseudomonas aeruginosa*, or in patients who develop infections by uncommon organisms.

(Rev Med Chile 2012; 140: 841-846).

**Key words:** Bronchiectasis; Cystic fibrosis; Hemoptysis; *Pseudomonas aeruginosa*.

<sup>1</sup>Instituto Nacional del Tórax, Santiago Chile.  
<sup>2</sup>Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago y Universidad del Desarrollo de Santiago; Chile.  
<sup>a</sup>Interno.

Recibido el 8 de agosto de 2011, aceptado el 17 de marzo de 2012.

Correspondencia a:  
Patricia Fernández  
J. M. Infante 717.  
Providencia, Santiago.  
Fax: 562 2354843  
E-mail: pafeva99@hotmail.com

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica. Hace algunos años la gran mayoría de los pacientes con FQ eran niños que presentaban infecciones respiratorias recurrentes, insuficiencia pancreática, y que fallecían en los primeros años de vida.

El pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado notablemente en las últimas décadas gracias al diagnóstico precoz y las nuevas estrategias de tratamiento que han modificado el curso de la enfermedad previniendo y retardando sus complicaciones. Según el registro de pacientes de la *Cystic Fibrosis Foundation* de los Estados Unidos de Norteamérica la mediana de supervivencia de

la FQ ha pasado de un año en 1950 a 37 años en 2007<sup>1</sup>. El resultado es una población creciente de adultos mayores de 18 años que, en Estados Unidos de Norteamérica, ha llegado a representar 45% de toda la población afectada por esta enfermedad.

En Chile se estima la incidencia de FQ en 1:8.000 nacidos vivos, por lo que cada año se debería diagnosticar 30 casos nuevos<sup>1</sup>. Además, la proporción de pacientes mayores de 15 años ha aumentado de 26% en 2003 a 40% en 2008. Este cambio demográfico ha sido atribuido al diagnóstico precoz de la enfermedad, a la implementación en el sector público del Programa Nacional de Fibrosis quística lo que ha mejorado el registro de esta patología, a la elaboración de Guías de

Manejo Clínico del Ministerio de Salud que ha permitido unificar el manejo de los pacientes y finalmente, a la incorporación de esta patología a las Garantías Explícitas de Salud (GES), lo que ha contribuido a disponer de tratamientos de alto costo en el sector público.

El diagnóstico de la enfermedad se establece antes del año de vida en 70% de los casos, según datos del Registro de la Fundación de FQ. Sin embargo, el 3,7% de los casos se diagnostica recién en edad adulta<sup>1</sup>. En estos pacientes el compromiso pulmonar inicial es más leve y generalmente tienen un páncreas exocrino suficiente, a diferencia de aquellos en los que se diagnostica precozmente, de modo que los médicos que no están familiarizados con el espectro fenotípico de la enfermedad podrían tener mayor dificultad diagnóstica.

La forma de presentación más frecuente en adultos es el compromiso pulmonar, manifestado como enfermedad respiratoria crónica y colonización bacteriana, principalmente con *P. aeruginosa*. No obstante, suelen tener una presentación atípica como pancreatitis recurrente, sinusitis crónica y, en el caso de varones, azoospermia por obstrucción de los conductos deferentes.

En Chile, desde el año 2006, los adultos con FQ han comenzado a ser controlados en el Instituto Nacional del Tórax (INT), centro de referencia nacional para estos pacientes. Este estudio tiene como objetivo describir la experiencia de nuestro centro y caracterizar la población adulta con diagnóstico de FQ que está siendo atendida en esta institución.

## Material y Método

Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo, de la experiencia clínica de los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de FQ controlados en el INT desde enero de 2006 hasta abril de 2011 mediante la revisión de historias clínicas. Además se revisó la base de datos del Ministerio de Salud de Chile, en el cual se registran todos los casos del sistema público notificados en el país ([www.fibrosisquisticachile.cl](http://www.fibrosisquisticachile.cl)).

Para el diagnóstico se consideró como caso confirmado la presencia de características fenotípicas de la enfermedad (manifestaciones pulmonares, pancreáticas, compromiso hepático o sinusal) más dos tests de sudor positivo (técnica cuantitativa de iontoforesis con pilocarpina de

Gibson y Cooke), o una mutación genética reconocida en el estudio de 32 mutaciones<sup>2-4</sup>.

Se registraron la edad, sexo, edad al momento del diagnóstico, resultado del test de sudor y del estudio de mutaciones, tipo de compromiso orgánico, índice de masa corporal (IMC), características clínicas y funcionales al momento del último control, número de hospitalizaciones desde el año 2008 hasta abril de 2011, resultado de cultivos de expectoración y complicaciones asociadas a la FQ.

En el Instituto Nacional del Tórax los pacientes son controlados de forma regular por un médico especialista en enfermedades respiratorias, mensualmente los casos severos y al menos cada 2 meses los demás casos, y en cada control se realiza cultivo de expectoración y espirometría.

Para el análisis microbiológico se obtuvo el resultado del último cultivo de expectoración de cada paciente, registrando los casos de colonización por *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Se consideró como colonización el aislamiento de *P. aeruginosa* en tres o más cultivos sucesivos durante un período de seis meses.

La gravedad de la enfermedad fue determinada según el puntaje clínico de Schwachman y Kulczycki y el puntaje radiológico de Brasfield. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0.

El protocolo de este estudio fue autorizado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

## Resultados

Según el Registro Nacional del Ministerio de Salud en Chile, hasta abril de 2011 se han registrado 398 pacientes con diagnóstico de FQ, de los cuales 34% son mayores de 18 años y 47% sobrepasa los 15 años de edad.

Nuestra muestra incluyó 58 pacientes mayores de 18 años controlados regularmente en nuestro hospital. Las características demográficas se resumen en la Tabla 1. La edad promedio fue  $25,4 \pm 5,4$  años ( $\bar{x} \pm DS$ ) y 57% eran mujeres. Del total de pacientes, 63% tenía 20 a 30 años de edad.

En nuestra serie el resultado del test del sudor fue positivo en 75% de los pacientes, indeterminado en 14% y negativo en 11%. El estudio genético fue realizado en 39 pacientes y 24 de ellos presentó al menos un alelo positivo (61,5%). De éstos, la

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes adultos con FQ**

Variable	n = 58	(%)
Género		
Mujeres	33	56,9
Hombres	25	43,1
Promedio edad	25,4	DS ± 6,46
< 20	9	15,52
20-30	37	63,79
30-40	10	17,24
> 40	2	3,45
Gravedad		
Grave	33	58
Moderado	16	28
Leve	8	14
IMC promedio	22,02	DS ± 3,36
<b>Compromiso clínico</b>	<b>n = 58</b>	<b>(%)</b>
Pulmonar	54	93,1
Pancreático	37	63,79
Intestinal	5	8,62
Sinusal	37	63,79
Función respiratoria		
VEF <sub>1</sub> (promedio)	65,76	DS ± 27,1
Hospitalizaciones/año	0,59	DS ± 0,94

mutación más frecuente fue la  $\Delta F$  508 (40,5%). Los pacientes con test de sudor negativo presentaron estudio genético positivo para alguno de los 32 genes analizados.

#### Características clínicas

El 93% de los pacientes con FQ presentaba compromiso pulmonar, 63,8% compromiso sinusal y 63,8% pancreático (definido por presencia de síndrome de malabsorción intestinal). El 58% tenía un índice de gravedad catalogado de grave mediante el puntaje clínico de Schwachman y Kulczicky y el puntaje radiológico de Brasfield. Del punto de vista nutricional, el IMC promedio fue  $22 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>. En 10 pacientes (17,4%) el IMC estaba en rango de desnutrición (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>).

De los síntomas presentes al momento de su último control, 46% de ellos tenía tos crónica, 36%

**Tabla 2. Características microbiológicas de los pacientes con diagnóstico de FQ**

Colonización	n	(%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	25,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	58,62
Metililino sensible	28	
Metililino resistente	6	
<i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i>	6	10,34
Flora oral	13	22,41
<b>Susceptibilidad <i>P. aeruginosa</i></b>	<b>n = 15</b>	<b>%</b>
Amikacina	8	53
Ceftazidima	8	53
Ciprofloxacino	9	60
Imipenem	7	47
Piperazona/tazobactam	10	33
Sulperazona	10	66
Colistin	14	93

expectoración, 17% síntomas gastrointestinales (diarrea crónica, dolor abdominal), 15% disnea y 11,5% de ellos requería oxígeno domiciliario.

Las características funcionales se describen en la Tabla 1. La CVF promedio fue  $76,2 \pm 24,5\%$  del valor teórico, y el VEF<sub>1</sub>  $65,76 \pm 27,12\%$ . Dieciséis (27,5%) pacientes tenían un VEF<sub>1</sub> severamente disminuido (< 50%).

#### Características microbiológicas

Quince pacientes (25,7%) presentaban colonización por *P. aeruginosa* y 34 pacientes (58,6%) colonización por *S. aureus*. En 6 casos (10%) se encontró colonización por ambos microorganismos. En cuatro casos se documentó infección por *A. baumannii*, en tres casos *N. asteroides*, en tres *S. maltophilia* y en ocho casos se encontró infección por hongos, siete de los cuales correspondieron a *Aspergillus fumigatus*. Al analizar la susceptibilidad antibiótica de los pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, 66% fue sensible a sulperazona, 60% a ciprofloxacino, 53% para amikacina y ceftazidima respectivamente y 93% sensible a colistin. El resumen de las características microbiológicas se presenta en la Tabla 2.

El promedio de ingresos hospitalarios fue de  $0,59 \pm 0,94$  ingresos/año y 46% de los pacientes

presentó al menos una hospitalización. La mayoría de los pacientes hospitalizados se concentró en el grupo de colonizados con *P. aeruginosa*, de los cuales 13 de 15 tuvieron al menos una hospitalización.

El diagnóstico fue realizado después de los 15 años de edad en 23 pacientes (38%), 19 de ellos por presencia de bronquiectasias con neumonías a repetición, uno con diarrea crónica y desnutrición, uno por hipertensión portal con hemorragia digestiva y dos sin datos disponibles. Las características de los pacientes con diagnóstico de FQ antes y después de los 15 años se resume en la Tabla 3.

### Complicaciones

El 12% de los pacientes presentó al menos un episodio de hemoptisis, 5,2% hipertensión pulmonar y 3,5% desarrolló diabetes por insuficiencia pancreática. Tres pacientes han sido sometidos a trasplante bipulmonar, de los cuales dos siguen con vida sin complicaciones. Cinco pacientes han fallecido (8,6%), 4 de ellos por insuficiencia respiratoria aguda asociada a sepsis, y los gérmenes implicados fueron *S. aureus* metilino resistente en 2 casos y *P. aeruginosa* en dos pacientes. Un paciente falleció por rechazo pulmonar, 18 meses después de realizado el trasplante.

### Discusión

En el presente estudio se describen las características de 58 pacientes con FQ que han alcanzado la edad adulta, dos tercios de ellos sobre los 20 años de edad. En Chile, Gutiérrez y cols<sup>13</sup> documentaron un aumento en la sobrevida de los pacientes chilenos con FQ, de 12 años en 1999 a 18 años en 2008.

El diagnóstico fue realizado después de los 15 años en 38% de los casos y en ellos la sospecha en la mayoría de los casos fue por compromiso pulmonar con bronquiectasias, algunos colonizados por *P. aeruginosa*. Destaca el menor compromiso pancreático de estos pacientes respecto a los diagnosticados antes de los 15 años.

En fibrosis quística, la mutación más frecuentemente encontrada es la  $\Delta F508$ . En esta serie, en los pacientes a quienes se le realizó estudio genético, la frecuencia de esta mutación llega al 40,5%, cifra menor que la encontrada en la población norteamericana y europea<sup>18</sup>, situación que también fue descrita por Lay-Son y cols en la población chile-

**Tabla 3. Características de los pacientes con diagnóstico de FQ antes y después de los 15 años**

Edad al momento del diagnóstico	Menor de 15 años (n = 35)	Mayor de 15 años (n = 23)
Sexo Femenino	18 (51%)	15 (65%)
Tipo de Compromiso		
Pulmonar	34 (97%)	20 (87%)
Pancreático	28 (80%)	9 (39%)
Clínica		
Grave	18 (51%)	15 (65%)
$\Delta F508$	11 (31%)	2 (9%)
IMC	21,54 $\pm$ 3,07	23,23 $\pm$ 3,47
VEF <sub>1</sub>	65,3 $\pm$ 28,35	65,6 $\pm$ 23,56
Colonización por <i>P. aeruginosa</i>	9 (25,7%)	6 (26%)

na<sup>17</sup>. Es interesante el número de pacientes adultos con estudio genético negativo para las mutaciones estudiadas, lo que puede sugerir otras mutaciones menos comunes involucradas en manifestaciones de FQ con una mayor sobrevida.

En nuestra serie encontramos 17,5% de pacientes con IMC < 18,5 m/kg<sup>2</sup>, frecuencia levemente inferior a series nacionales que dan cifras de 25,2% con diagnóstico de desnutrición<sup>13</sup>. La desnutrición puede estar asociada con peor pronóstico de sobrevida en estos pacientes<sup>23</sup>.

El 90% de nuestros pacientes presentaba un compromiso pulmonar caracterizado especialmente por bronquiectasias, siendo la insuficiencia respiratoria y/o sepsis secundaria a foco respiratorio la causa de muerte de 4 de los 5 pacientes fallecidos en este período.

En nuestra serie tres pacientes han sido trasplantados de pulmón, procedimiento que ha demostrado prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida de los pacientes con FQ que tienen compromiso pulmonar avanzado<sup>9,15,18</sup>.

Los microorganismos aislados en la expectación fueron predominantemente *P. aeruginosa* y *S. aureus*, con porcentajes similares a los reportados en la literatura. En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de colonización por *P. aeruginosa* alcanza 55% mientras que *S. aureus* alcanza cifras cercanas al 50%<sup>1</sup>. A su vez, Spicuzza y cols encuentran frecuencias de 42% para *P. aeruginosa* y 62%

para *S. aureus*<sup>1</sup>. Reportes nacionales dan cifras de 44,5% y 29,3% de colonización por *S. aureus* y *P. aeruginosa* respectivamente, cifras similares a las encontradas en nuestro estudio. Los pacientes con FQ tienen una mayor predisposición para desarrollar infecciones por agentes distintos respecto a la población general. En nuestra serie se reportaron casos de infección por *S. maltophilia*, *A. baumannii*, *N. asteroides* y *A. fumigatus*. Llama la atención la ausencia de infección por *Burkholderia cepacia*, microorganismo reportado con frecuencia en series internacionales, aunque este organismo es buscado sistemáticamente en nuestro laboratorio de microbiología<sup>11,13,14</sup>.

Dentro de las complicaciones encontradas en nuestros pacientes, la hemoptisis fue la reportada con mayor frecuencia. En series internacionales se comunica que 9,1% de los pacientes presenta al menos un episodio de hemoptisis en 5 años, la que puede ser masiva en 4,1% de los casos<sup>22</sup>.

Este estudio constituye la primera comunicación de la experiencia chilena de pacientes adultos con FQ manejados en un hospital de adultos. Por tratarse de una enfermedad de diagnóstico usual en la edad pediátrica, sólo en los últimos años, y gracias a la mayor sobrevivencia de estos pacientes, se ha conformado una población de casos adultos, que requieren un manejo multidisciplinario e integral con facilidades diferentes a la de los centros pediátricos. Por otra parte, en una proporción no menor de pacientes, el diagnóstico fue realizado después de los 15 años de edad, lo que plantea un desafío futuro.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones que merecen ser consideradas. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo de una serie de adultos con FQ que representa sólo una proporción del total de pacientes existentes en el país. Finalmente, una proporción de los pacientes de esta serie corresponde a casos en los que se hizo el diagnóstico en la edad pediátrica y han llegado a la edad adulta posiblemente porque su enfermedad es menos grave, porque el diagnóstico se hizo más precozmente o porque el tratamiento fue más adecuado.

En resumen, la FQ es una enfermedad que ha llegado a afectar la población adulta en una proporción creciente. En los adolescentes y adultos jóvenes afectados por enfermedades pulmonares crónicas tales como bronquiectasias, colonización bronquial por *P. aeruginosa*, bajo peso asociado

a insuficiencia pancreática y en los varones con azoospermia, se debe considerar la FQ dentro del diagnóstico diferencial. En ellos es recomendable realizar los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico y establecer las medidas terapéuticas apropiadas.

**Agradecimientos.** Un agradecimiento especial al Dr. Patricio Jiménez por su aporte en el análisis de los resultados y conclusiones del trabajo.

## Referencias

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2007 annual data report.
2. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153: S4-S14.
3. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'ava-Santucci J, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. J Cyst Fibros 2004; 3: 15-22.
4. Astudillo P, Mancilla P, y Grupo Colaborativo del Programa Nacional de Fibrosis Quística. Reducción en la edad de diagnóstico en el programa nacional de fibrosis quística. Neumología Pediátrica 2008; 3: 210.
5. Wang S, O'Leary L, Fitzsimmons S, Khoury M. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. J Pediatr 2002; 141: 804-10.
6. Yankaskas J, Marshall B, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. Chest 2004; 125: 1S-39S.
7. Paschoal IA, de Oliveira Villalba W, Bertuzzo CS, Cerqueira EM, Pereira MC. Cystic fibrosis in adults. Lung 2007; 185: 81-7.
8. Belkin R, Henig N, Singer L, Chaparro C, Rubenstein R, Xie S, et al. Risk Factors for Death of Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 659-66.
9. Sliker M, Van den Berg J, Kouwenberg J, van Berkhout F, Heijerman H, van der Ent C. Long-Term Effects of Birth Order and Age at Diagnosis in Cystic Fibrosis: A Sibling Cohort Study. Pediatric Pulmonology 2010; 45: 601-7.
10. Cerda J, Valdivia G, Guiraldes E, Sánchez I. Mortalidad por fibrosis quística en Chile (1997-2003). Rev Med Chile 2008; 136: 157-62.
11. Repetto G, Puga A, Delgado I. XV-2c and KM.19 ha-

- plotype analysis in Chilean patients with cystic fibrosis and unknown CFTR gene mutations. *Biol Res* 2007; 40: 223-9.
12. Gutiérrez H, Sánchez I, Schidlow D. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 632-7.
  13. Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonardi S, La Rosa M. Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 191-5.
  14. Ketchell R, Roughton M, Agent P, Gyi K, Hodson M. Predicting survival in end-stage cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 1441-7.
  15. Hodson M, Simmonds N, Warwick W, Tullis E, Castellani C, Assael B, et al. For the International Study of Aging in Cystic Fibrosis. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537-42.
  16. Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto G. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 66-70.
  17. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat* 1994; 4: 167-77.
  18. Weiss E, Allen J, Modi M, Merlo C, Conte J, Shah A. Lung transplantation in older patients with cystic fibrosis: analysis of UNOS data. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 135-40.
  19. Nickerson B, Montgomery AB, Kylstra JW, Ramsey BW. Safety and effectiveness of 2 years of treatment with intermittent inhaled tobramycin in CF patients. *Pediatr Pulmonol* 1999; 19: 243-4.
  20. Pirzada OM, Taylor CJ. Long term macrolide antibiotics improve pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 19: 263.
  21. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic fibrosis guidelines: Pulmonary complications: Hemoptysis and Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 298-306.
  22. Sharma R, Florea V, Doeshner W, Florea N, Hodson M, Anker S, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 746-50.